



TITLE:

Studies on Organocatalytic Asymmetric Construction of Chiral Carbinols(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Matsumoto, Akira

CITATION:

Matsumoto, Akira. Studies on Organocatalytic Asymmetric Construction of Chiral Carbinols. 京都大学, 2019, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21779>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により全文は2021-06-14に公開; 許諾条件により要約は2020-03-01に公開; 許諾条件により要旨は2019-06-25に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	松本 晃
論文題目	Studies on Organocatalytic Asymmetric Construction of Chiral Carbinols (有機触媒によるキラルカルビノールの不斉構築反応に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は、有機触媒による高エナンチオおよび高ジアステレオ選択的な含酸素六員環形成を利用したキラルカルビノール骨格の不斉構築手法の開発に関する研究の成果をまとめたものである。飽和六員環の立体化学は分子の動的な挙動を理解する上で重要な概念であり、これまでに六員環いす型配座の特徴を利用した高ジアステレオ選択的反応が広く開発されてきた。申請者はこの手法をエナンチオ選択的反応に取り入れることでより高度な不斉分子変換が可能になると考え、その不斉誘導の手法として有機触媒による多点活性化に着目した。すなわち、水素結合を介した多点相互作用が可能なキラル有機触媒が基質の鏡像異性体を識別しつつ特定の六員環いす型配座を認識することで、複数の不斉中心の同時制御を伴った高エナンチオおよび高ジアステレオ選択的な六員環構築が可能になると考え、実際にこの手法によって医薬候補分子に含まれるいくつかのキラルカルビノール構造の触媒的不斉構築法を開発した。本論文は序章および全五章より成り立っている。</p> <p>序章では、同一分子内に酸性部位および塩基性部位を有するキラル有機触媒による水素結合を介した多点認識が分子内オキシマイケル付加における不斉誘導の手法として有効であり、これを利用して特定の六員環いす型配座を選択的に認識することにより、高エナンチオおよび高ジアステレオ選択的な分子変換手法の開発に繋がることを述べている。また、この手法に基づく新規分子変換によって得られるキラルカルビノールに関して、医薬分子に含まれるキラル 1,3-ジオール構造を六員環アセタール形成によって高ジアステレオ選択的に与える分子変換の触媒的不斉合成への展開が未だ達成されていない点や、高立体選択的な環化を伴う速度論的光学分割がキラル第三級アルコールの高エナンチオ選択的合成に有効である点について触れた上で、本論文の概念と内容の概略が記載されている。</p> <p>第一章では、マイケルアクセプター部位を有する第一級アルコールとアルデヒドを用い、ヘミアセタール形成と続く不斉分子内オキシマイケル付加の連続反応によって六員環アセタールである 1,3-ジオキサンを高エナンチオ選択的に合成できることを報告している。過去の研究で同様の手法による五員環アセタール形成に有効であった二官能性アミノチオウレア触媒の存在下では計画した反応は全く進行しなかったが、アミノチオウレアと同様に水素結合を介した多点活性化が可能なキラルリン酸触媒を用いた場合に目的の反応が高エナンチオ選択的に進行し、同様の反応形式による 1,3-ジオキサン合成における初の触媒的不斉誘導を達成している。また、得られた生成物は光学純度を損なうことなく種々の変換反応に付すことも可能である。</p> <p>第二章では、第一章で得られた生成物の高ジアステレオ選択的な還元反応を開発している。この反応はキラル 1,3-ポリオール構造を含む生理活性化合物の合成に有効であるが、同様の分子変換を高ジアステレオ選択的に行う手法は確立されていなかった。</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	松本 晃
<p>そこで、ラセミ体の基質を用いてその還元条件を検討し、還元剤として水素化ホウ素リチウム、添加剤として塩化ユーロピウムを用いることで目的の反応が高ジアステレオ選択的に進行することを見いだしている。また、同様の反応条件は第一章で得られた光学活性 1,3-ジオキサン生成物に対しても適用でき、この手法を利用して光学活性 1,3,5-トリオールの不斉合成も達成している。</p> <p>第三章では、第一章で開発した不斉誘導の手法を発展させ、キラル第二級アルコールの速度論的光学分割を伴う <i>syn</i>-1,3-ジオキサンの光学活性体合成を達成している。本反応では、六員環アセタール形成段階において全ての置換基がエクアトリアル位を占めるいす型配座を経由することに加え、キラルリン酸触媒がヘミアセタール中間体のキラリティを認識することによって高エナンチオおよび高ジアステレオ選択的な分子内オキシマイケル付加が進行し、第二級アルコールの速度論的光学分割を実現している。さらに、本手法を利用した <i>syn</i>-1,3-ジオール構造のエナンチオダイバージェント合成や医薬分子の主骨格の不斉構築、および 1,3-ジオキサン生成物に対する種々のジアステレオ選択的な変換も達成しており、本手法が <i>syn</i>-1,3-ポリオール構造を含む生物活性化合物のライブラリー合成に適していることを示している。</p> <p>第四章では、キラル <i>syn</i>-1,3-ジオール構造をアキラルな基質から不斉構築する手法について報告している。本反応では、アキラルな基質に対する可逆的なシアノ化と続くヘミアセタール形成、および不斉分子内オキシマイケル付加の連続過程によって、系中で生じるキラルシアノヒドリンの動的速度論的分割を伴った 1,3-ジオキサンの光学活性体合成を達成している。また、反応剤としてトリフルオロメチルケトンを用いることが三成分反応による六員環アセタール形成に必須であることに加え、二官能性アミノチオウレア触媒の利用が複数の不斉炭素の高立体選択的な一挙構築を行う上で重要であることを示している。</p> <p>第五章では、キラル有機触媒による高立体選択的な六員環形成反応を利用することでキラルアルコールの効率的な速度論的光学分割が可能であることに着目し、この手法をアシルシランシアノヒドリンの不斉合成法に展開している。この化学種は塩基性条件下で容易にブルック転位が進行するため合成が難しく、これまでに酵素を用いる不斉合成法のみが報告されていたが、本反応ではアシルシランを基質として穏和な条件下で不可逆的にシアノ化を行い、続く速度論的光学分割を伴う不斉シクロエーテル化を行うことで目的物が高エナンチオ選択的に得られている。本手法はアシルシランシアノヒドリンの酵素に頼らない初の不斉合成法であり、得られた生成物は種々の分子変換も可能であることから、近年医薬候補分子として注目されているキラル有機ケイ素化合物のビルディングブロックとして有用であることが示されている。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、有機触媒によるキラルカルビノールの不斉構築に関する研究をまとめたものである。高度に立体制御されたキラルカルビノールは天然物や生物活性物質の部分構造として広く分布しているため、その不斉合成法の開発によって創薬研究の加速化が期待できる。申請者は以下に示す成果を得ている。

1. キラルリン酸触媒により、エノン部位を有する第一級アルコールとアルデヒドからのヘミアセタール形成と続く不斉分子内オキシマイケル付加によって 4-アシルメチル-1,3-ジオキサンを高エナンチオ選択的に合成できることを見いだした。
2. 上記の手法で得られる生成物のアシル基を高ジアステレオ選択的に還元する手法を開発し、光学活性 1,3,5-トリオールを高立体選択的に合成した。
3. キラルリン酸触媒により、エノン部位を有する第二級アルコールとアルデヒドからのヘミアセタール形成と続く速度論的光学分割を伴う不斉分子内オキシマイケル付加によって 4-アシルメチル-6-アルキル-1,3-ジオキサンを高エナンチオおよび高ジアステレオ選択的に合成できることを見いだした。本手法はキラル 1,3-ジオール構造を有する生物活性分子のライブラリー合成への利用が期待できる。
4. 二官能性アミノチオウレア触媒存在下、 δ -オキシエノンからの可逆的なシアノヒドリン生成と続くヘミアセタール化および不斉分子内オキシマイケル付加の連続過程によって、キラルシアノヒドリンの動的速度論的光学分割を伴う *syn*-1,3-ジオキサンの不斉合成を達成した。本手法はアキラルな基質から一回の実験操作で三点の不斉炭素の一挙構築が可能であり、*syn*-1,3-ジオール構造の効率的な合成を実現している。
5. 二官能性アミノチオウレア触媒存在下、エノン部位を有するアシルシランとアセトンシアノヒドリンを作用させ、速度論的光学分割を伴う高立体選択的なシクロエーテル化を利用することで、アシルシランシアノヒドリンを高エナンチオ選択的に得ることに成功した。本手法により、酵素触媒に頼らない初のアシルシランシアノヒドリンの不斉合成を達成している。

以上のように本論文は、有機触媒による立体選択的な六員環形成を基盤とする手法により、創薬において重要な種々のキラルカルビノール構造の不斉構築法についてまとめたものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 31 年 2 月 21 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。